

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-267868

(43) 公開日 平成7年(1995)10月17日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/71	AD Z			
	ACK			
7/16				
9/00		J		
9/70		3 7 6		

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平6-85905

(22) 出願日 平成6年(1994)3月30日

(71) 出願人 000106324

サンスター株式会社

大阪府高槻市朝日町3番1号

(72) 発明者 清水 康光

大阪府大阪市天王寺区真法院町11-8-303

(72) 発明者 常国 美穂

大阪府池田市畑4-8-18

(72) 発明者 江口 徹

大阪府高槻市津之江町1-45-2

(54) 【発明の名称】 バイオフィルム除去剤

(57) 【要約】

【目的】 歯周病原菌が作ったバイオフィルムをマクロライド系抗生物質により除去することを目的とする。

【構成】 14員環を有するマクロライド系抗生物質、特にエリスロマイシン、クラリスロマイシン、トリアセチルオレアンドマイシン等を配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 マクロライド系抗生物質を含有することを特徴とする、歯周病原性菌のバイオフィーム除去剤。

【請求項2】 マクロライド系抗生物質が14員環を有するマクロライドである請求項1記載の除去剤。

【請求項3】 マクロライド系抗生物質がエリスロマイシン類、クラリスロマイシン類、トリアセチルオレアンドマイシン類及びロキシスロマイシン類である請求項1記載の除去剤。

【請求項4】 除去剤を歯周病の歯周ポケット内に直接投与することを特徴とする請求項1記載の除去剤。

【請求項5】 マクロライド系抗生物質を含有することを特徴とする、歯周病原菌の凝集阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は歯周病の原因菌の化学的除去に関するものである。さらに詳しくは、歯周病原菌により作られたバイオフィームを除去し、薬効剤の浸透を促進するバイオフィーム除去剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする問題点】歯周病は細菌による感染症としてとらえられ、歯の喪失に関する一般的理由の一つとして大きな位置を占めている。これは病原菌から出される酵素、毒性物質及びそれにもなつて宿主側で起こる炎症反応との相互作用の中で結合組織である歯根膜の破壊及び歯槽骨の吸収が進行する疾患と考えられている。病態は最初、歯肉の炎症が観察され、歯周ポケットが形成されていく。その後、歯槽骨の吸収が進行し、歯牙の脱落が起こるといった経緯をたどる。歯周病では、まずプラークの形成及びそれにもなつて起こる歯周病原性菌の定着化が問題である。プラークは歯肉縁上にストレプトコッカス属の菌を中心とするグラム陽性菌により形成され蓄積していく。その蓄積の過程において、プラークの下層部においては酸素が消費され、無酸素状態となり、歯周病原性菌と位置づけられているグラム陰性嫌気性桿菌が増殖するのに都合のよい環境が形成されていく。また、歯肉の炎症などにより歯肉溝滲出液の分泌が増加し、栄養面においても十分な環境が形成される。そして、歯肉縁下では歯周病原性菌が集落を作り、組織破壊が起こり病態の悪化が進む事となる。この様に、歯肉縁下ではグラム陰性菌を主体に歯肉縁上のグラム陽性菌と、グラム陰性菌同士で複雑な菌叢が形成されている。これらのつながりの例としては、ストレプトコッカス オラリス、ストレプトコッカスミティスとフゾバクテリウム ヌクレアタムあるいはアクチノバチラス アクチノマイセテムコミタンスとフゾバクテリウム ヌクレアタムあるいはボルフィロモナス ジンジバリス、プレボテラ インターメディウスとフゾバクテリウムヌクレアタムあるいはトレボネーマ デンティコーラなどの間の結合があげられる。更に、グラム陰

性嫌気性菌の中にはアクチノバチラス アクチノマイセテムコミタンス、フゾバクテリウム ヌクレアタム、アイケネラ コロデンスのように粘性物質を分泌していると考えられる菌も有り、その増殖の過程で粘性物質が層状となったバイオフィームの集落を形成していくと考えられる。

【0003】病巣部にバイオフィームが形成された場合、それらの除去が困難な事はびまん性凡細気管支炎等の呼吸器疾患でよく知られており、治療効果が得られないようなケースが多数報告されている。これは主にシュードモナス菌によって形成されたバイオフィームによりその内部に存在する細菌まで抗生物質等の影響が及ばなくなるため、最小発育阻止濃度の数千倍におよぶ量を投与した場合でも効果が得られない事が確認されている。これらの事は歯周ポケット内に形成されるバイオフィームにおいても同様の事が考えられ、バイオフィームを除去した形での薬剤の投与が望まれている。また、これまで歯肉縁上のプラークについては抗プラーク剤の使用やブラッシングによる物理的除去によって対応する事が可能であり、市場においても多数の商品が販売されている。しかし、歯肉縁下にみられるバイオフィームについては何等対策はなされておらず歯科医院での物理的除去に依存しているのが現状である。従って、本発明の目的はこれまで物理的処置しか実施できなかった治療方法に対し、薬剤を用いた化学的処置による方法を提供する事にある。

【0004】

【問題点を解決するための手段】本発明者らは上記の目的を達成すべく鋭意研究を行った結果、マクロライド系抗生物質に口腔内細菌バイオフィームを除去あるいは予防するのに極めて有効である事を見だし、本発明を完成させたものである。本発明において使用されるマクロライド系抗生物質としては、アセチルスピラマイシン類、エリスロマイシン類、トリアセチルオレアンドマイシン類、アセチルキタサマイシン類、クラリスロマイシン類、酢酸ミデカマイシン類、ミデカマイシン類、ジョサマイシン類、スピラマイシン類、ロキシスロマイシン類、ロキタマイシン類があげられる。これらの中でも特に14員環マクロライド系抗生物質の効果が高く、有用である。投与の方法としては例えば、徐放性を有する軟膏やフィルムに含有させてもよいし、また洗口剤のように液剤の中に含有させてもよい。これらのマクロライド系抗生物質の投与量は、その投与形態や疾病の程度によっても異なるが0.5~10mg/日程度が好ましく、1~5mg/日がより好ましい。これらの投与量は一般的な殺菌を目的とした投与量よりも低濃度であり、副作用等の安全性面でも何等問題はない。

【0005】

【作用および発明の効果】本発明の方法によりバイオフィームを化学的に解消させ、有効に薬剤を患部に浸透・

作用させることができ、またその形成も抑制する事が出来るため有効なセルフケアの手段として使用する事が出来る。本願に用いるマクロライド系抗生物質はバイオフィルムを除去する作用を有するのであり、これまで公知の抗菌性を示す濃度より低濃度で使用される。

#### 【0006】

【実施例】以下に実施例を示し、本発明の効果を具体的に説明する。本願発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

試験例1： 表中に示す菌をフィルター上で10日間培養を行い、バイオフィルムを形成させる。なお、5日目に培地交換を行う。培養後、図1に示したガラス製容器の間に上記フィルターを挟み込む。この容器中に開けた薬液口からバイオフィルムを形成させる。内径43mm、高さ30mmのガラス製容器に上記フィルターを間\*

\*に挟み込む。別途、この容器中にあけた薬液口から一方（細菌を増殖させた面）に下記抗生物質および塩酸ミノサイクリン溶液を、もう一方に蒸留水を注入する。コントロールとして塩酸ミノサイクリン溶液のみをいれたものを用いる。結果を表1に示す。表1の判断基準は、コントロールと比較し、塩酸ミノサイクリンの透過量が顕著に改善（透過量が5倍以上）が++、改善（透過量が2倍以上5倍未満）が+、効果なしが-で示した。

【0007】この結果より、形成されたバイオフィルムに対し、マクロライド系抗生物質が他の薬剤に比べ、バイオフィルムの解消に優れた作用を有することが判明した。

#### 【0008】

##### 【表1】

表1 マクロライド系抗生物質がバイオフィルムの解消に与える影響

抗生物質 *1	P. a	S. m	F. n	A. a	E. c
アセチルスピラマイシン	+	-	+	+	+
エリスロマイシン	++	++	++	++	++
トリアセチルオレアンドマイシン	+	++	++	+	+
アセチルキタサマイシン	-	+	+	-	-
クラリスルマイシン	++	++	++	++	++
ジョサマイシン	-	+	+	-	+
ロキシスロマイシン	+	++	++	++	+

\*1：添加量=10μg/ml

P. a：シュードモナス アエルギノサ (Pseudomonas aeruginosa)

S. m：ストレプトコッカス ミュータンス (Streptococcus mutans)

F. n：フゾバクテリウム ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)

A. a：アクチノバチラス アクチノマイセテムコミタンス

(Actinobacillus actinomycetemcomitans)

E. c：アイケネラ コローデンス (Eikenella corrodens)

【0009】試験例2： 以下に示す菌を用いバイオフィルムの形成阻害効果を観察した。五日培養後、下記抗生物質をそれぞれMICの1/10量加えた培地と交換を行い、5日培養後再び同じ培地と交換し5日間培養する。それぞれコントロールとして抗生物質を含まない培地で同様に操作し培養を行う。培養後、外膜多糖成分を菌洗浄後、1N NaOH水溶液により抽出を行う。糖量の定量は硫酸-フェノール法にて行う。結果を表2に示す。表2の判断基準は、外膜多糖の生成量がコントロールと比べ、50%以上低下していれば++、20%以\*

※上50%未満であれば+、これ以下の効果しか認められなかったときには-とした。この結果より、細菌によるバイオフィルム形成過程に、マクロライド系抗生物質を作用させることにより、その生成を抑制できることが明らかとなった。また、このことは、本発明の除去剤が治療だけでなく、予防剤としても有効であることを示している。

#### 【0010】

##### 【表2】

表2 マクロライド系抗生物質がバイオフィルムの形成に与える影響

抗生物質 * 1	P. a	S. m	F. n	A. a	E. c
エリスロマイシン	++ (5)	++ (5)	++ (10)	++ (10)	++ (5)
トリアセチルオレアンドマイシン	++ (5)	++ (5)	++ (10)	++ (10)	++ (5)
クラリスロマイシン	++ (5)	++ (5)	++ (10)	++ (10)	++ (5)
ミデカマイシン	- (5)	- (5)	++ (10)	++ (10)	- (5)
スピラマイシン	++ (5)	++ (5)	++ (10)	++ (10)	++ (5)
ロキシスロマイシン	++ (5)	++ (5)	++ (10)	++ (10)	++ (5)
ロキタマイシン	++ (5)	++ (5)	++ (10)	++ (10)	++ (5)

\* 1 : ( ) 内は添加量 = 単位  $\mu\text{g}/\text{ml}$ P. a : シュードモナス アエルギノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*)S. m : ストレプトコッカス ミュータンス (*Streptococcus mutans*)F. n : フゾバクテリウム ネクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)

A. a : アクチノバチラス アクチノマイセテムコミタンス

(*Actinobacillus actinomycetecombitans*)E. c : アイケネラ コローデンス (*Eikenella corrodens*)

## 【0011】実施例1:

成分	配合割合 (重量)
エリスロマイシン	5部
エタノール	65部
精製水	30部
香料	微量

エリスロマイシンをエタノールに溶解し、精製水を加え  
洗口剤とする。別途、香料を微量加え所望の液状医薬用\*

\* 製剤を得た。本剤は使用時に希釈して用いる。

## 【0012】実施例2:

成分	配合割合 (重量)
クラリスロマイシン	2部
ヒドロキシエチルセルロース	3部
アミノアルキルメタアクリレート	
コポリマーRS	2部
トリアセチン	10部
濃グリセリン	83部

グリセリン、ヒドロキシエチルセルロースを練合し、非  
水ゲルを作成する。そこにクラリスロマイシン、オイド  
ラギットRS、トリアセチンを加え、所望の徐放性を有  
した医薬用製剤を得た。本製剤を歯周ポケット内に投与  
できるよう改良されたシリンジに充填し、患部ポケット  
内に注入し使用する。

## 【0013】実施例3:

成分	配合割合 (重量)
(薬物層)	
エリスロマイシン	2部
カルボキシビニルポリマー	20部
ポリビニル酢酸	50部
ヒドロキシプロピルメチル	
セルロース	30部
クエン酸ナトリウム	1.5部
(支持層)	
ポリビニル酢酸	100部

【0014】薬物層としてカルボキシビニルポリマー、

40 ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニル酢  
酸を水に膨潤させストックゲルとする。これらを適量取  
りエタノールに溶解させたエリスロマイシンを加えよく  
混合する。得られたゲルを伸展、乾燥した後(75℃、  
10分)、切断する。これとは別に支持層としてポリビ  
ニル酢酸のメタノール溶液を剥離紙上に伸展し、乾燥し  
た後(75℃、8分)、切断する。薬物層と支持層をアイ  
ロンで熱圧着し(110℃、30秒)、適当なサイズ  
に切断し所望のフィルム状医薬用製剤を得た。このフィ  
ルムを歯肉に貼付するか、ポケット内に挿入して使用す  
る。

【0015】実施例3: ビーグル犬を用い、ブラーク  
の蓄積を生じさせ実験に用いた。これに対し、エリスロ  
マイシン、クラリスロマイシンおよび塩化セチルピリジ  
ニウム(CPC)の溶液を用い、ブラークの解消、炎症  
の緩和をそれぞれ観察した。結果は表3に示し、数値は  
ブラーク指数および歯肉炎指数で表した。この結果よ  
り、エリスロマイシン、クラリスロマイシンを使用した

50

系において、著名な改善効果が認められ、歯周病に関する諸症状の改善に対し有効であることが示された。

【0016】

【表3】

表3 実験動物を用いた臨床例

	ブラーク指数		歯肉炎指数	
	投薬前	投薬後	投薬前	投薬後
エリスロマイシン	3	1	2	0
クラリスロマイシン	3	0	2	0
CPC	3	2	2	1

CPC：セチルピリジニウムクロライド

【0017】ブラーク指数

0：ブロック内のどの歯面にもブラークが認められない。

1：ブロック内のいずれかの歯面に歯肉辺縁から2mm以上に少量のブラークが存在する。

2：ブロック内の歯面に歯冠の2分の1を超えないブラークが存在する。

3：歯冠の2分の1以上にブラークが存在する。

歯肉炎指数

\* 0：臨床的に正常な歯肉

1：軽度の炎症。わずかな色調変化、組織の変化はほとんど認められない。辺縁の擦過により出血なし。

2：中等度の炎症。光沢、発赤、浮腫、肥大、擦過により出血する。

3：重度の炎症。著しい発赤、肥大、自然出血の傾向がみられる。

A. 通常1と2の評価はポケットプローブで歯肉辺縁を擦過して出血の有無で調べる。

10 B. 評価基準でその程度がまぎらわしい場合は、程度の高い値をとる。

【0018】

【発明の効果】本願発明によれば、歯周病菌がつくるバイオフィルムを除去する効果が高く、したがって、種々の薬効剤を直接に患部へ浸透、作用させることができる。

【0019】

【図面の簡単な説明】

【図1】 試験例1の装置

\*

20

【図1】

